

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-275576

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月14日

C 07 D 303/48
A 61 K 31/495

ABE
ABS
AED
207
303

7252-4C

C 07 D 405/12
407/12

6761-4C
6529-4C

審査請求 未請求 発明の数 6 (全18頁)

⑮ 発明の名称 ビベラジン誘導体

⑯ 特 願 昭62-112141

⑰ 出 願 昭62(1987)5月8日

⑱ 発 明 者 真 崎 光 夫 千葉県千葉市真砂5-11-6
⑱ 発 明 者 森 藤 直 哉 埼玉県久喜市下早見1133-29
⑱ 発 明 者 原 薫 埼玉県三郷市早稲田6-19-6
⑱ 発 明 者 武 田 裕 光 埼玉県北葛飾郡鷺宮町栄1-5-17
⑱ 発 明 者 真 崎 知 生 茨城県新治郡桜村竹園3-201-1
⑲ 出 願 人 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

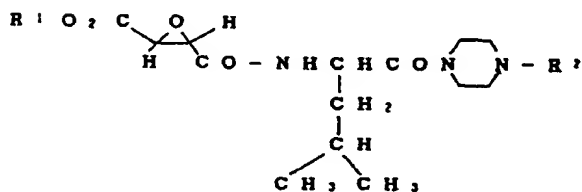
明 細 書

1. 発明の名称

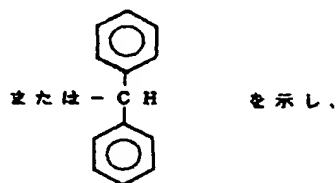
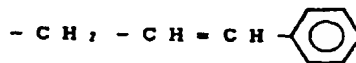
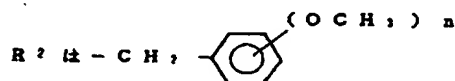
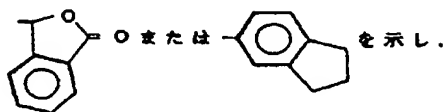
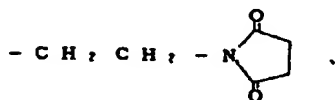
ビベラジン誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 一般式、



(式中、R¹は、アラルキル基、フェニル基、



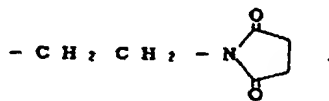
nは0ないし3の整数を示す。

で表わされるビベラジン誘導体。

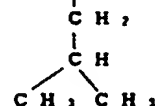
2. 一般式



(式中、R¹は、アラルキル基、フェニル基、





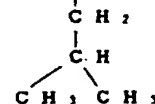
n は 0 ないし 3 の整数を示す。) 閉閉路 00 と

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \text{O}_2 \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{H} \quad \text{CO} \end{array} \text{NHCH}_2\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \text{R}^2 \end{array}$$


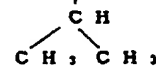

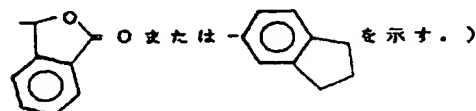
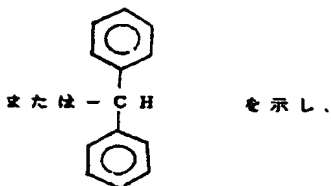
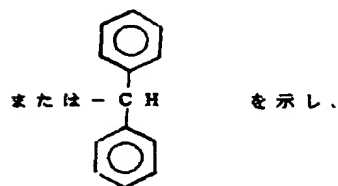
で表わされるビペラジン誘導体の製造方法。

$$\text{R}^1 \text{O}_2 \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{H} \diagup \end{array} \text{CO}_2 \text{H}$$
$$-CH_2CH_2-N\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$


 O または 
 を示す。)

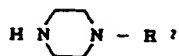


で製わされるピペラジン誘導体の製造方法。

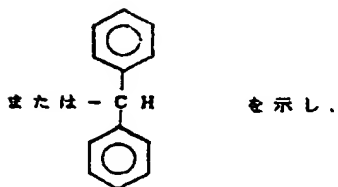
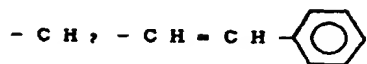
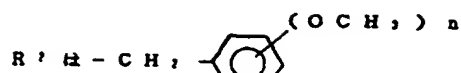
$$\text{R} \cdot \text{O} \cdot \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \end{array} \text{O} \text{NH} \begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{CO}_2 \text{H}$$

$$-CH_2CH_2-N$$

$$-\text{CH}_2\text{OCC}(\text{CH}_3)_3$$

$$\text{HO}_2\text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{H} \quad \text{C} \end{array} \text{O}-\text{NH} \begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} \text{CON} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{R},$$
$$R: H-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-(OCH_3)_n$$
$$-CH_2-CH=CH-\text{C}_6\text{H}_5$$

$$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} -\text{R} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array}$$
$$R^2 \text{ 是 } -CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-(OCH_3)_n$$
$$-CH_2-CH=CH-\text{C}_6\text{H}_5$$


で扱われる化合物を反応させることを特徴とする一般式、

で表わされる化合物またはその反応性誘導体と一般式

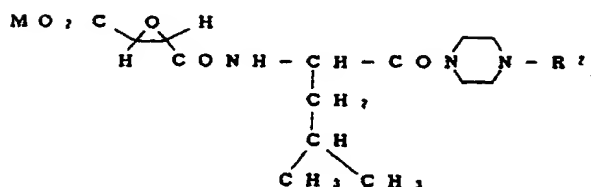


(式中、

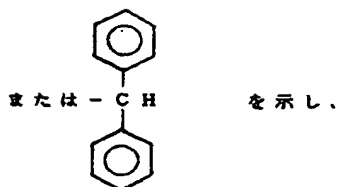
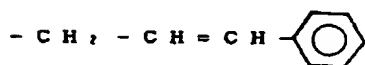
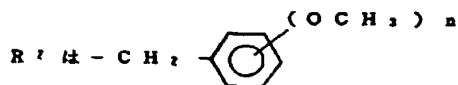


n は 0 ないし 3 の整数を示す。))

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式



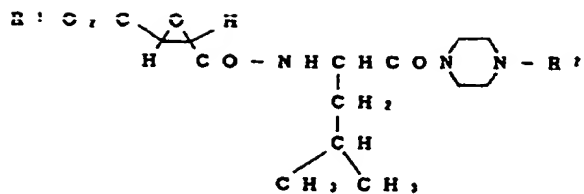
(式中、



n は 0 ないし 3 の整数を示し、

M は、ナトリウム、カリウム、アンモニウムを示す。)

で表わされる化合物を反応させることを特徴とす



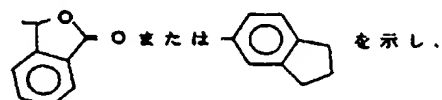
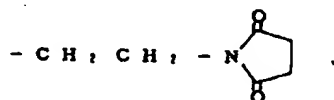
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ。)

で表わされるピペラジン誘導体の製造方法。

5. 一般式



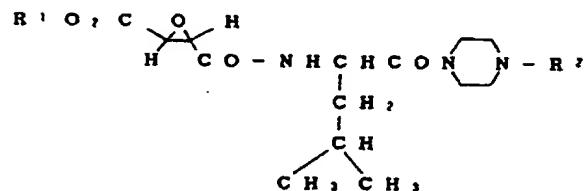
(式中、 R^1 は、アラルキル基、フェニル基、



X はハロゲン原子を示す。)

で表わされる化合物と一般式

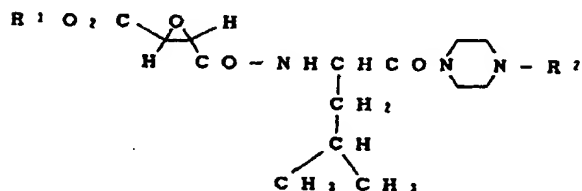
る一般式



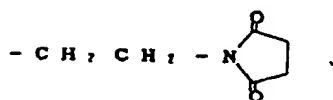
(式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ。)

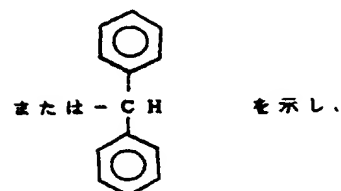
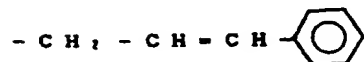
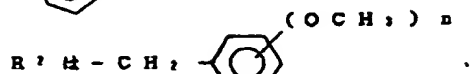
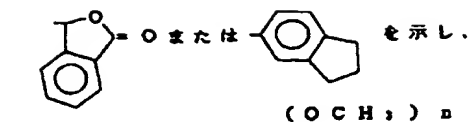
で表わされるピペラジン誘導体の製造方法。

6. 一般式、



(式中、 R^1 は、アラルキル基、フェニル基、

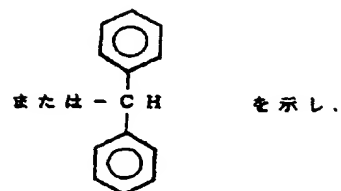
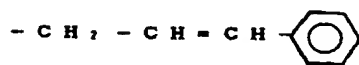




n は 0 ないし 3 の整数を示す。）

で表わされるピペラジン誘導体を含有する医薬組成物。

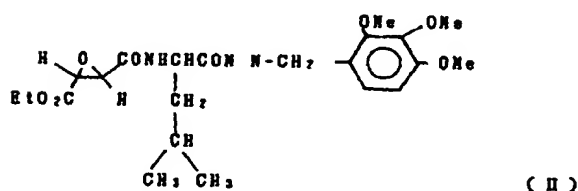
以下余白



n は 0 ないし 3 の整数を示す。）

で表わされるピペラジン誘導体に関する。

本発明者らは、先に次の式 (II) 、

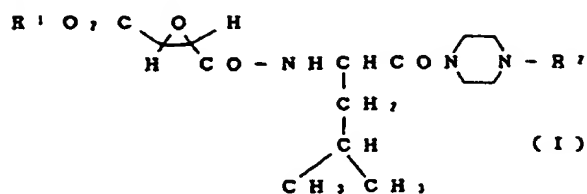


で表わされる化合物及びその誘導体が、心筋梗塞症の予防または治療剤として有用であることを見出し特許出願している（真崎ら、特開昭57-169478、58-126879）。

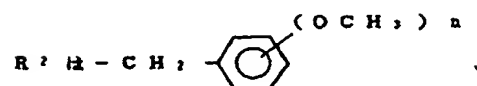
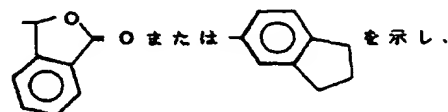
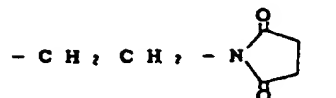
原ら（バイオメディカルリサーチ4（1）12

3. 発明の詳細な説明

本発明はピペラジン誘導体に関し、更に詳細には、次の一般式 (I) 、



（式中、 R^1 は、アラルキル基、フェニル基、



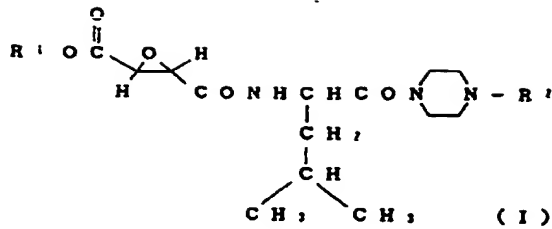
1~124頁、1983年）は、上記の式 (II) で表わされるピペラジン誘導体がチオール基が活性の発現に関与する蛋白分解酵素であるパパイン、カルシウムイオン活性化ニュートラル・プロテアーゼ (CANP) などに対する阻害活性を有することを確認している。

ところで、上記式 (II) で表わされるピペラジン誘導体は経口投与の場合、薬効発現のための有効な血中濃度を得るためには高用量を用いる必要がある。しかしながら高用量を用いる場合には、長期使用すると副作用が発現することもあり、低用量で有効な血中濃度を得て薬効を発現させる物質が求められていた。

本発明者らは上記の事情に鑑み、鋭意研究を行った結果、上記一般式 (I) で表わされるピペラジン誘導体が経口投与においてもチオール基が活性の発現に関与するプロテアーゼの活性を阻害することを見出し本発明を完成した。

本発明を以下詳細に説明する。

本発明の目的は、次の一般式 (I)



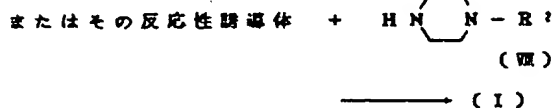
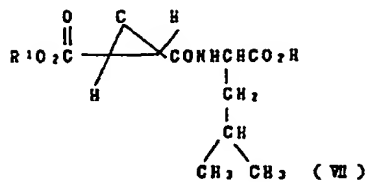
(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)

で表わされるピペラジン誘導体を提供するにある。又、上記一般式 (I) で表されるピペラジン誘導体を得る方法を提供することも本発明の目的である。更に上記一般式 (I) で表されるピペラジン誘導体を含む医薬組成物を提供することも本発明の目的である。

上記一般式 (I) で R^1 で示されるアラルキル基としては、ベンジル基、フェニルエチル基等が挙げられ、また R^1 で示される各基は置換基として、ハロゲン等を有していてもよい。

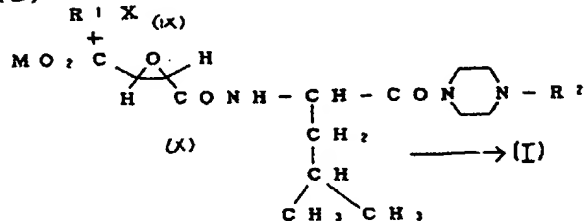
一般式 (I) 中のオキシランは、トランス体すなわち (2S, 3S) または (2R, 3R) 配位のものが好ましい。

(C)



(R^1 および R^2 は前記と同じ)

(D)

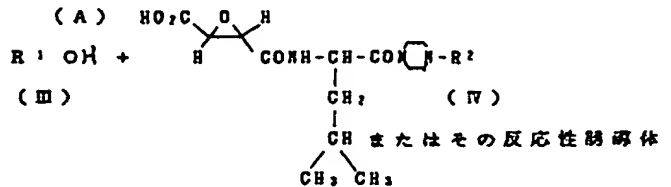


(式中、M は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、X はハロゲン原子を示し、 R^1 および R^2 は前記と同じ。)

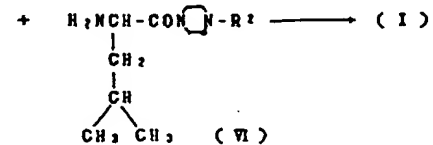
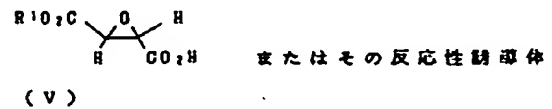
上記 (X) のエステル化反応において、一般式 (IV) のカルボン酸の反応性誘導体としては、酸

また一般式 (I) の化合物の酸付加塩、すなわち、塩酸、臭化水素酸、酢酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸などの塩も本発明に含まれる。

一般式 (I) で表わされるピペラジン誘導体は、たとえば以下で示す方法等により得られる。



(B)



クロライド、酸ブロマイド等の酸ハライド、混合酸無水物等が挙げられる。

一般式 (IV) の反応性誘導体を使用する場合の反応はジクロルエタン、ジクロルメタン、アセトニトリル等の有機溶媒中で、室温～過熱温度下に1～5時間行なう。

また、一般式 (V) のカルボン酸またはその塩をそのまま反応させるには、ジクロロメタン、トリエチルアミン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ピリジン等の有機溶媒中、ジエタニン等の塩基の存在下、−10℃～過熱温度で1～30時間反応させるが、ルイス酸、1-メチル-2-クロロピリジニウムメチル硫酸塩などの1-アルキル-2-ハロピリジニウム塩、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのエステル合成に使用される縮合剤を共存させることが好ましい。

上記の (B) および (C) の各縮合反応は、通常の酸クロライド法または混合酸無水物法^{（混合酸無水物法）}あるいは、公知の縮合剤たとえば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド~~またはN-エチルピロリジン~~

二酸化イソプロパノールの共存下、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、
^{700kPa}
 -10～40℃好ましくは-5～30℃で行なわれる。

（本発明化合物は上記(1)の式(1)の構造式に於いて、R¹は前記と同様）
 さらに、活性なハロゲンを含む一般式
 R¹ C R² (R¹は前記と同じ) で表わされる化合物と式(IV)のカルボン酸またはその塩をヨウ化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の存在下、ジメチルホルムアミドアセトン等の有機溶媒中、0℃～室温で反応させることにより得られる。
 R¹ C R² の例としては、たとえばビバリン酸、クロロメチルエステル、3-クロロブタリド等が挙げられる。

本発明化合物が心筋梗塞の治療および予防剤として有用であることは、特開昭58-126879等に記載の方法により確認される。

一方、本発明化合物がババインに対する活性阻害作用を有し、しかも経口投与においても発効の発現を得ることができることは、次に示す試験例1および2より明らかである。

試験例1 ババインに対する活性阻害作用

(試験方法)

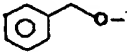
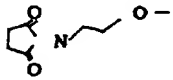
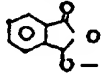


10 mMのシステイン、4 mMのエチレンジアミン四酢酸、50 mMのトリス塩酸 pH 8.0 および被験化合物を含むババイン (0.7 μg) 溶液 (0.25 ml) を15分間37℃で加温した後、0.25 mlの1%カゼインを加え、さらに37℃で20分間加温した。その後、1 mlの4%過塩素酸を加え、反応を停止させた。3000 Gで20分間遠心分離した後、上清液の280 nmの吸光度 B を ^{被験化合物} が存在しないコントロールの吸光度 A と比較した阻害率を求めた。

$$\text{阻害率} = (A - B) / A \times 100$$

以下余白

(結果)

表 1 ババインの阻害活性 IC₅₀ (M)

R	$\begin{array}{c} \text{ROC} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{CONHC} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \end{array} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CON} \begin{array}{c} \diagup \end{array} \text{CH}_2 \begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3 \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \end{array} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{ROC} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{CONHC} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \end{array} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CON} \begin{array}{c} \diagup \end{array} \text{CH}_2 \begin{array}{c} \text{CH}_3 \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$
	1.0×10^{-6}	6.7×10^{-6}
	4.0×10^{-6}	5.0×10^{-6}
$(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}_2\text{O}-$	1.6×10^{-6}	3.5×10^{-6}
	3.1×10^{-6}	3.3×10^{-6}
	1.5×10^{-7}	5.0×10^{-6}
	5.2×10^{-6}	
C ₆ H ₅ O- (比較化合物)	7.0×10^{-6}	8.2×10^{-6}

試験例2 家兔血清中での安定性

(試験方法)

被験化合物 100 μ g に、蒸留水で3倍希釈した家兔血清 1 ml を加え、37℃で5分間インキュベートしたのち、0.5 M リン酸緩衝液 (pH 2.0) 1 ml ならびに n-ヘキサン 6 ml を加えて15分間振盪した。遠心分離 (3000 r.p.m. 10分間) して有機層 4 ml を分取し、内部標準溶液 (ベンズアミドのクロロホルム溶液 4 mg / 100 ml) 0.5 ml を添加したのち、減圧下溶媒を除去した。クロロホルム 50 μ l を加えて残留物を溶解し、その 10 μ l を薄層板 (メルフ社製シリカゲル、60 F₂₅₄) にスポットして酢酸エチル-酢酸-水 (4:1:1 v/v/v) を用いて展開した。風乾したのち、薄層板をクロマトスキャナー (島津2波長クロマトスキャナーCS-910) を用いて波長 230 nm でジグザグスキャンし被験化合物の測定を行なった。なお、被験化合物 100 μ g に3倍希釈血清 1 ml、0.5 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) および n-

以上、試験例1 (および2) から本発明化合物は、式(II)で表わされる化合物に比べ、パバインに対する阻害作用は、同等もしくはそれ以上の有意な活性を示し、一方、血清中での安定性をみる試験例2では、式(II)の化合物に比べ約2倍の残存率を示した。そのことは血清中の分解酵素に対して抵抗性の強いことを示している。そのため、血清中の安定性および組織移行性の向上により、~~血清中の安定性が向上することにより~~経口投与でも有効に薬効の発現することを示している。

本発明化合物の臨床上的使用としては、心筋梗塞の予防および治療剤、チオールプロテアーゼの関与する疾患である炎症、筋ジストロフィー腎性高血圧症の治療剤が挙げられる。

本発明における一般式(I)の化合物およびその塩の投与量は、化合物の種類および症状の程度によって異なるが、通常は経口投与の場合 1 日約 10 mg ~ 1 g を患者に投与すればよい。

一般式(I)で表わされる化合物およびその塩は、通常は製剤的担体と共に製剤組成物の形態と

ヘキサンを手早く加え直ちに振盪したのち同様の操作を行なって得られた値を100%として血清中で5分間インキュベートした場合の各化合物の残存率を算出した。

(結果)

表 2

$ \begin{array}{c} \text{ROC} \quad \text{O} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \quad \text{CONHC} \quad \text{OCH}_3 \quad \text{OCH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{CON} \quad \text{CH}_2 \quad \text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3 \end{array} $	残存率 (%)
$ \text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{O}^- $	100
$ \text{R} = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}^- $	91
$ \text{R} = \text{C}_7\text{H}_5\text{O}^- $	52
(比較化合物)	

される。担体としては、使用形態に応じた薬剤を調製するのに通常使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤が用いられる。

投与形態としては、注射剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤などいずれの形態でも可能である。

錠剤の形態として用いるに際しては担体として、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖液、デンプン、炭酸カルシウム、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、ブドウ糖、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、ステアリン酸塩、ホウ酸末、固体ポリエチレングリコール等の滑沢剤等この分野で広く用いられているものを使用することができる。さらに必要に応じて顆

衣錠、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠等にすることもできる。

注射剤として調製される場合には、希釈剤として、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等を挙げることができる。この際、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを含有させてもよく、また、通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤を必要に応じて含有させてもよい。

次に実施例、参考例を挙げて本発明を具体的に説明する。

【参考例1】

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニル

4.8 ~ 5.0 (1H, m),

6.73 (1H, d, J = 9 Hz),

7.00 (1H, d, J = 9 Hz)

【参考例2】

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸カリウム塩

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチルエステルをエタノール (300 ml) に溶解させ、氷冷下 0.5 N 水酸化カリウム - エタノール溶液 (152 ml) を加えた。室温で 2.5 時間放置させたのち、溶液を 50℃ 以下で減圧留去し、残渣に水 (300 ml) を加え、酢酸エチルで洗浄する。水層を分離し、凍結乾燥し、さらに五酸化リン上で減圧乾燥することにより、黄色粉

メチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチルエステル 34.7 g をエタノール 250 ml に溶解し、0.5 N 水酸化ナトリウム - エタノール溶液 120 ml を氷冷しながら加える。室温で 2 時間攪拌後、溶液を減圧留去し残渣に水 250 ml を加え、酢酸エチルで抽出する。水層を分離し、凍結乾燥し、さらに五酸化リンのデシケターにて減圧乾燥し、標題化合物を淡黄色粉末として 31 g 得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ:

0.94 (6H, d, J = 6 Hz),

1.3 ~ 1.7 (m, 3H),

2.2 ~ 2.6 (4H, m),

3.37 (1H, d, J = 2 Hz),

3.49 (1H, d, J = 2 Hz),

3.5 ~ 3.7 (6H, m),

3.81 (3H, s),

3.83 (3H, s),

3.86 (3H, s),

末として標題化合物 39.17 g (87.4%) を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ:

0.94 (6H, d, J = 6 Hz),

1.5 ~ 1.8 (3H, m),

2.2 ~ 2.7 (4H, m),

3.37 (1H, d, J = 2 Hz),

3.4 ~ 3.7 (6H, m),

3.49 (1H, d, J = 2 Hz),

3.82 (3H, s),

3.83 (3H, s),

3.86 (3H, s),

4.7 ~ 5.1 (1H, m),

6.73 (1H, d, J = 9 Hz),

7.01 (1H, d, J = 9 Hz)

【参考例3】

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボンエチルエステル

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 1 - {カルボキシ-3-メチルブチルカルバモイル} オキシラン-2-カルボン酸エチル 120.25g (440 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 67.38g (440 mmol) の酢酸エチル (600 ml) 溶液を 0~5℃ に冷却し、これに、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 90.78g (440 mmol) の酢酸エチル (220 ml) 溶液を 0~4℃ で加えた。同温度で 2.5 時間攪拌し、ついで N-シンナシルピペラジン 80.92g (400 mmol) の酢酸エチル (220 ml) 溶液を同温度で加えた (1 時間所要)。同温度で 4 時間攪拌したのち、反応混合物をろ過、酢酸エチルで洗浄した。ろ液および洗液を合わせて、飽和重曹水 (1.5 l) に注ぎ込み攪拌した。有機層を冷却 0.5 N 水酸化ナトリウム (0.9 l × 2) および飽和食塩水 (1.5 l × 2) で洗浄後、芒硝で乾燥した。減圧蒸餾後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、標題化合物

【参考例 4】

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3-メチル-1-{4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル} オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム塩

参考例 3 で得たエチルエステル体 49.64g (108 mmol) にエタノール (300 ml) 溶液を氷冷し、これに 0.5 N 水酸化ナトリウム / エタノール (97.5 mmol) を加え、室温で 2 時間放置した。反応混合物を減圧蒸餾し、残渣を水 (450 ml) 溶解させ、酢酸エチル (150 ml × 3) で洗浄したのち、凍結乾燥させることにより、標題化合物 45.0g を黄色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} - 53.9^\circ$

(c 1.05; メタノール)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} ;

2955, 1630, 1450, 1385,
1235, 1145, 1000, 970,
900, 740, 695

84.00g を微黄色固体として得た。

IR ν_{max} cm^{-1} ;

2960, 1750, 1695, 1640,
1450, 1200, 1000, 900,
745, 695

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

0.92 (3H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
0.99 (3H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
1.1~1.8 (3H, m),
1.29 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),
2.2~2.6 (4H, m),
3.17 (2H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
3.3~3.7 (4H, m),
3.56 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$),
3.68 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$),
4.24 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$),
4.7~5.1 (1H, m),
6.0~6.8 (2H, m),
6.74 (1H, bd, d),
7.1~7.4 (5H, m)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

0.7~1.8 (9H, m),
2.0~2.7 (4H, m),
2.7~3.9 (8H, m),
4.8~5.2 (1H, m),
5.9~6.6 (2H, m),
7.1~7.5 (5H, m)

【実施例 1】

(1) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル} オキシラン-2-カルボン酸ベンジルエステル

参考例 1 で得たナトリウム塩 5.16g (10.0 mmol) をよく粉砕し、アルミナを通したジクロロメタン 20 ml に溶解する。これに氷冷下、1-メチル-2-クロロピリジニウムメチル硫酸塩ジクロロメタン溶液 (11 mmol) を滴下し、次に室温にてベンジルアルコール 1.19g (11 mmol) およびトリエチルアミン 1.

11g (11.0 mmol) のジクロロメタン 10 ml 溶液 (10 ml) を加え一夜攪拌する。溶液を減圧留去し、新たに酢酸エチル 20 ml を加え、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝乾燥後留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 1.94 g を白色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} - 42.1^\circ$

(c 1.14; メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ;

0.94 (6H, d, $J = 6\text{ Hz}$) ,
1.2~1.8 (3H, m) ,
2.2~2.6 (4H, m) ,
3.3~3.6 (6H, m) ,
3.61 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$) ,
3.70 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$) ,
3.84 (3H, s) ,
3.86 (6H, s) ,
4.7~5.0 (1H, m) ,
5.19 (2H, s) ,

mg を得た。

mp 123°C (分解)

$[\alpha]_D^{25} - 35.2^\circ$

(c 1.24; メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ ;

0.7~1.1 (6H, m) ,
1.2~1.8 (3H, m) ,
2.4~3.4 (4H, m) ,
3.4~4.4 (m, 6H) ,
3.63 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$) ,
3.74 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$) ,
3.84 (6H, s) ,
3.89 (3H, s) ,
4.4~5.0 (1H, m) ,
5.19 (2H, s) ,
6.5~7.5 (3H, m) ,
5.19 (2H, s) ,
6.5~7.5 (3H, m) ,
7.35 (5H, s) ,
8.0~8.5 (1H, m)

7.45~8.0 (3H, m)

IR (KBr) cm^{-1} ;

3540, 3450, 3400, 3300 ,
3250, 3060, 3030, 2950 ,
2870, 2825, 1750, 1690 ,
1640, 1620, 1600, 1490 ,
1465, 1280, 1190, 1095 ,
1000, 900, 750, 700

(1) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボニルベンジ¹/₂ 硫酸塩

上記で得たベンジルエステル 1.77 g (3.03 mmol) を 2 - ブタノン 10 ml に溶解し、氷冷下、97% 硫酸 152 mg (1.5 mmol) をメチルエチルケトン 1 ml を用い完全に加える。一夜放置後、析出する結晶をろ過して、母液をさらに -20°C で冷却し析出する結晶をろ過、合せた結晶を減圧乾燥し、硫酸塩 1.475

IR (KBr) cm^{-1} ;

3530, 3500, 3450, 3400 ,
3000, 2950, 2850, 2825 ,
1740, 1680, 1645, 1620 ,
1600, 1495, 1465, 1280 ,
1190, 1115, 1100, 1030 ,
1005, 955, 900, 750 ,
700, 620

[実施例 2]

(1) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボニル 2 - (2, 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) エチルエステル

参考例 1 で得たナトリウム塩 5155 mg (10.0 mmol) に、アルミナを通したジクロロメタン 20 ml を加え溶解する。氷冷下、1 - メチル - 2 - クロロピリジニウム¹/₂ メチル硫酸塩溶液 (11 mmol) を滴下し、次に室温にて

N-ヒドロキシニチルニハク酸イミド1575g
(11.0mmol, トリエチルアミン1113
mg (11.0mmol) のジクロロメタン
(10ml) 溶液を加え一夜攪拌する。溶液を減
圧下留去し、新たに酢酸エチルを加え、水、飽和
重曹水、水の順で洗浄(各20ml)し、芒硝乾
燥後、溶液留去する。残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィーにて精製し、1.41gの標題
化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ;

0.95 (6H, d×2, J=8Hz),
1.2~1.8 (3H, m),
2.2~2.6 (4H, m),
2.73 (4H, s),
3.3~4.1 (6H, m),
3.49 (2H, s),
3.55 (1H, d, J=2Hz),
3.68 (1H, d, J=2Hz),
3.85 (3H, s),
3.87 (3H, s),

[α]_D²⁵ -28.0°

(c1.01; メタノール)

IR (KBr) cm⁻¹;

2960, 1785, 1705, 1680,
1650, 1500, 1470, 1430,
1400, 1335, 1285, 1190,
1100, 1040

¹H NMR (CDCl₃) δ;

0.7~1.1 (6H, m),
1.2~1.8 (3H, m),
2.4~3.4 (4H, m),
2.73 (4H, s),
3.4~4.0 (6H, m),
3.55 (1H, d, J=2Hz),
3.70 (1H, d, J=2Hz),
3.86 (6H, s),
3.91 (3H, s),
4.0~4.5 (4H, m),
4.5~5.0 (1H, m),
6.73 (1H, d, J=9Hz),

3.66 (3H, s),

4.1~4.5 (2H, m),

4.7~5.0 (1H, br),

7.45~8.05 (3H, m)

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチ
ル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェ
ニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル}
ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン
酸 2 - (2, 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル)
エチル 1/2 硫酸塩

上記で得たエステル1.267g (2.04mmol) をアセトン(10ml)に溶解し、1N
硫酸 - アセトン(1.95mmol)を加え、溶
液を減圧留去した。残渣にエーテル(20ml)
を加え、残渣を固化、粉碎したのち、室温で約2
時間攪拌した。これをろ過、エーテル洗浄、乾燥
することにより白色粉末を1.263g得た。こ
の粉末を2-ブタノンで再結晶し標題化合物1.
00gを白色結晶として得た。

mp 140~142℃

6.8~7.0 (1H, broad d),

7.40 (1H, d, J=8Hz),

7.9~8.4 (1H, broad s)

【実施例3】

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル -
1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニル
メチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチ
ルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸フ
ェニルエステル

以下余白

1-メチル-2-クロロピリジニウムトシレート (3.297 g, 11 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下参考例1で得たナトリウム塩 5.155 g (10 mmol) を加えこれにフェノール 1.035 g (11 mmol) およびトリエチルアミン 1.113 g (11 mmol) をジクロロメタン (6 ml) とともに加え、室温で3.5時間攪拌した。溶液を減圧留去し、エーテルおよび水を加え攪拌した。有機層を分取し水0.5N水酸化ナトリウム、および水で洗浄した。無水芒硝で乾燥後溶液を減圧留去することにより粗体を3.2 g得た。カラムクロマトグラフィーで精製し白色固体として標題化合物 2.2 gを得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} ;

ブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸フェニル 1/2 塩酸塩

上記で得たエステル体 2.28 g (4.0 mmol) をアセトンに溶解し1N塩酸アセトン (3.80 ml) を加え溶液を減圧留去した。エーテル (20 ml) を加え攪拌したのち、ろ過、エーテル洗浄、減圧乾燥して白色結晶 2.175 gを得た。この結晶をアセトン (20 ml) で再結晶して、標題化合物 1.95 gを白色結晶として得た。

mp 116~118°C

$[\alpha]_D^{22} - 49.1^\circ$

(C1.03, MeOH)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} ;

2960, 1770, 1690, 1655,
1600, 1495, 1470, 1420,
1280, 1270, 1190, 1170,
1100, 1035, 1010, 960,
900, 690

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

2340, 1770, 1635, 1635,
1600, 1525, 1490, 1465,
1410, 1270, 1190, 1165,
1090, 1040, 995, 890,
680

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

0.93 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),
1.00 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),
1.3~1.9 (3H, m),
2.3~2.7 (4H, m),
3.2~4.0 (7H, m),
3.80 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),
3.85 (3H, s),
3.87 (3H, s),
3.88 (3H, s),
4.8~5.1 (1H, m),
6.5~7.5 (8H, m),

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]

0.7~1.1 (6H, m),
1.3~1.8 (3H, m),
2.5~3.4 (4H, m),
3.4~4.4 (8H, m),
3.85 (8H, s),
3.90 (3H, s),
4.5~5.1 (1H, m),
6.5~8.3 (9H, m),

【実施例4】

(i) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3-メチル-1-(4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸5-インダニルエステル

参考例2で得たカリウム塩 4.0 g (7.5 mmol) をジクロロメタン (150 ml) に溶かし0°Cにて、1-メチル-2-クロロピリジニウムトシレート 3.4 g (11.3 mmol) を加え、室温にて均一になるまで攪拌する。これに、5-インダノール (1.5 g, 11.3 mmol)

9) および、トリエチルアミン (1.2 g, 11.3 mmol) をジクロロメタン (5 ml) と共に加え、室温にて、1時間攪拌する。溶液を減圧留去後、残留物を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後無水芒硝で乾燥する。溶液を減圧留去し、粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し白色固体 3.2 g を得る。

IR ν_{max} cm^{-1} ;

3400, 2950, 1770, 1690,
1640, 1470, 1280, 1170,
1170, 1100, 1000, 900

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.0 (6H, d, $J = 6\text{ Hz}$)
1.3~1.9 (3H, m),
2.0~2.3 (2H, m),
2.5 (4H, m),
2.9 (4H, m),
3.5 (6H, m),
3.8~3.9 (11H, m),
4.8~5.1 (1H, m),

2.6~3.4 (8H, m),
3.6~4.4 (17H, m),
4.6~5.1 (1H, m),
6.6~7.4 (6H, m).

[実施例 5]

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} プチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸トリメチルアセトキシメチルエステル

参考例 2 で得たカリウム塩 0.63 g (2.0 mmol)、ピペリン酸クロロメチルエステル、5.9 ml (40 mmol) 10%ヨウ化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) およびアセトン (75 ml) の混合物を攪拌下 6 時間加熱還流した。冷後不溶物をろ過、アセトン洗浄し、ろ液および洗液を合せて減圧濃縮した。残渣に水 (100 ml) とエーテル (150 ml) を加え攪拌した。エーテル層を分取し、水洗、無水芒硝乾燥したのち、減圧下濃縮した。黄色油状の残渣をシリカゲ

ル 5~7.3 (6H, m),

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} プチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 5 - イングニル 1/2 硫酸塩

上記で得たエステル体 3.2 g を用い、実施例 3 の(ii)と同様な方法にて、白色粉末の標題化合物 2.8 g を得る。

mp 154~156°C

$[\alpha]_D^{25} - 41.9^\circ$

(C = 0.95, MeOH)

IR ν_{max} cm^{-1} ;

3420, 2980, 1760, 1660,
1470, 1280, 1170, 1100,
1030, 960, 900, 820

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

0.9 (6H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
1.3~1.7 (3H, m),
2.1 (2H, t, $J = 8\text{ Hz}$),

ルカラムクロマトグラフィーで精製し、微黄色固体として標題化合物を 5.09 g を得た。

IR ν_{max} cm^{-1} ;

2960, 1760, 1690, 1640,
1495, 1465, 1280, 1100,
1000

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ;

0.92 (3H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
0.98 (3H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
1.22 (9H, s),
1.3~1.8 (3H, m),
2.3~2.6 (4H, m),
3.2~4.0 (6H, m),
3.60 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$),
3.68 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$),
3.86 (3H, s),
3.88 (6H, s),
4.7~5.1 (1H, m),
5.82 (2H, s),
6.63 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$),

7.0 (1H, t, c, d, d),

6.97 (1H, d, J = 9 Hz)

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
- 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニ
ルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} プ
チルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸
トリメチルアセトキシメチルエステル 1/2 硫酸
塩

上記で得たエステル体 5.09 g から実施例 3
の(ii)と同様な方法にて標題化合物 5.00 g を
微黄色結晶性粉末として得た。

mp 97 ~ 100 °C

[α]_D²⁵ - 32.5°

(C = 1.06, MeOH)

IR ν_{max} cm^{-1} ;

2960, 1750, 1690, 1650,
1495, 1465, 1280, 1100,
990

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.7 ~ 1.8 (9H, m),

(10 mmol), 塩基 500 mg およびジメチ
ルホルムアミド 40 ml の混合物を室温で 2 時
間攪拌した。反応混合物を 40 °C 以下で減圧濃縮
し、残渣にエーテル (50 ml) および水 (30
ml) を加え攪拌した。水層をエーテル (20 ml)
抽出し、合せた有機層を水、飽和食塩水で洗
浄、乾燥 (無水 Na₂SO₄) した。減圧下ろ液
を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーで精製し、標題化合物 1.92 g を白色
固体として得た。

IR ν_{max} cm^{-1} ;

2960, 1790, 1690, 1640,
1495, 1470, 1285, 1260,
1215, 1170, 1095, 1050,
980, 900, 750, 690

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.91 (3H, d, J = 6 Hz),

0.97 (3H, d, J = 6 Hz),

1.3 ~ 1.8 (3H, m),

2.3 ~ 2.7 (4H, m),

1.21 (9H, s),

2.6 ~ 4.4 (10H, m),

3.62 (1H, d, J = 2 Hz),

3.72 (1H, d, J = 2 Hz),

3.85 (6H, s),

3.91 (3H, s),

4.6 ~ 5.0 (1H, m),

5.81 (2H, s),

6.72 (1H, d, J = 9 Hz),

6.82 (1H, b d, d),

7.38 (1H, d, J = 9 Hz),

7.94 (1H, b d, s)

【実施例 6】

(i) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
- 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニ
ルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} プ
チルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸
フタルジニルエステル

参考例 2 で得たカリウム塩 5.317 g (10
mmol), 3 - クロロフタリド 1.686 g

3.3 ~ 4.0 (6H, m),

3.66 (1H, d, J = 2 Hz),

3.75 (1H, d, J = 2 Hz),

3.86 (9H, s),

4.7 ~ 5.1 (1H, m),

6.62 (1H, d, J = 9 Hz),

6.70 (1H, b d, d),

6.95 (1H, d, J = 9 Hz),

7.3 ~ 8.0 (5H, m),

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
- 1 - {4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニ
ルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル} プ
チルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸
フタルジニル、1/2 硫酸塩

上記で得たエステル体 0.683 g を用い実施
例 3 の(ii)と同様な方法で微黄色粉末の標題化合
物 0.61 g を得た。

[α]_D²⁵ - 25.4°

(C = 1.0, MeOH)

IR ν_{max} cm^{-1} ;

2950, 1785, 1650, 1605,
1495, 1470, 1285, 1210,
1165, 1100, 1050, 980,
905, 750, 685

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.7~1.1 (6H, m),
1.2~1.7 (3H, m),
2.6~4.4 (12H, m),
3.84 (6H, s),
3.89 (3H, s),
4.5~5.0 (1H, m),
6.5~8.0 (9H, m),

【実施例7】

(i) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
- 1 - {4 - (3 - フェニル - 2 - プロベニル)
ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバ
モイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ベンジルエ
ステル

参考例4で得たナトリウム塩4.0gを用い、
実施例4の(i)と同様な方法にて標題化合物の白

6.9 (1H, d, J = 9 Hz),
7.1~7.5 (10H, m)

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
- 1 - {4 - (3 - フェニル - 2 - プロベニル)
ピペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバ
モイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ベンジル
エステル 1/2 硫酸塩

上記で得られたエステル体2.3gを用い、
実施例3の(ii)と同様な方法で標題化合物の白色
粉末1.9gを得た。

[α]_D²² - 32.0°

(C = 0.958, メタノール)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹:

3270, 2950, 1740, 1650,
1520, 1440, 1130, 1270,
1190, 960, 890, 850,
750, 690, 610

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.9 (6H, m),
1.2~1.7 (3H, m),

色固体2.5gを得た。

[α]_D²² - 45.4°

(C = 0.982, メタノール)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹:

3270, 2950, 1750, 1690,
1630, 1520, 1440, 1280,
1190, 1000, 970, 890,
740, 690

¹H NMR (CDCl₃) δ:

0.9 (6H, d × 2, J = 6 Hz),
1.3~1.8 (3H, m),
2.5 (4H, m),
3.1~3.2

(2H, d, J = 6 Hz)

3.4~3.8 (6H, m),
4.7~5.1 (1H, m),
5.2 (2H, s),
6.2 (1H, dt, J = 16 Hz,
6 Hz, 6 Hz),
6.5 (1H, d, J = 16 Hz),

2.6~3.4 (4H, m),
3.6 (1H, d, J = 2 Hz),
3.7 (1H, d, J = 2 Hz),
3.5~4.2 (6H, m),
4.6~5.0 (1H, m),
5.1 (2H, s),
6.2~6.6 (1H, m),
6.7 (1H, d, J = 16 Hz),
6.9 (1H, d, J = 8 Hz),
7.2~7.4 (10H, m)

【実施例8】

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1
- {4 - (3 - フェニル - 2 - プロベニル) ピペ
ラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバ
モイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、2 - (2.5
- ジオキソ - 1 - ビロリジニル) エチルエステル

参考例4で得たナトリウム塩、5.0gを用い
実施例4の(i)と同様な方法で標題化合物を白色
固体として4.0gを得る。

[α]_D²² - 34.8°

(C = 1.005, メタノール)

IR $\xrightarrow{\text{KBr}}$ max cm^{-1} ;

3280, 2950, 1750, 1700,
1640, 1530, 1450, 1400,
1370, 1130, 1280; 1190,
1150, 1040, 1000, 970,
900, 750, 700

NMR (^1H , CDCl_3) δ ;

1.0 (6H, d, $J = 6\text{Hz}$),
1.4 ~ 1.6 (3H, m),
2.4 ~ 2.7 (4H, m),
2.8 (4H, s),
3.2 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$),
3.6 ~ 3.7 (4H, m),
3.7 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$),
3.6 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$),
3.8 (2H, m),
4.1 ~ 4.6 (2H, m),
4.8 ~ 5.1 (1H, m),
6.2 (1H, dt, $J = 15\text{Hz}, 6\text{Hz}, 6\text{Hz}$)

0.9 (6H, m),
1.2 ~ 1.7 (3H, m),
2.7 (4H, s),
2.8 ~ 3.4 (4H, m),
3.5 ~ 4.2 (10H, m),
4.2 ~ 4.4 (2H, m),
5.6 ~ 6.0 (1H, m),
6.2 ~ 6.6 (1H, m),
6.7 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$),
6.9 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$),
7.1 ~ 7.4 (5H, m)

【実施例9】

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - (4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル) ビペラジン - 1 - イルカルボニル) ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、フェニルエステル

参考例4で得たナトリウム塩5gを用い、実施例4の(i)と同様な方法で標題化合物1.5gを白色固体として得た。

6.5 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$),
6.8 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$),
7.1 ~ 7.4 (5H, m)

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - (4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル) ビペラジン - 1 - イルカルボニル) ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、2 - (2,5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) エチルエステル1/2硫酸塩

上記で得たエステル体4.0gを用い実施例3の(ii)と同様な方法で標題化合物を白色粉末として3.8g得た。

[α] D^{22} - 25.2°

(C = 0.959, MeOH)

IR $\xrightarrow{\text{KBr}}$ max cm^{-1} ;

3380, 2950, 1750, 1700,
1650, 1530, 1430, 1400,
1330, 1180, 1159, 1040,
970, 750, 690

NMR (^1H , CDCl_3) δ ;[α] D^{22} - 55.8°

(C = 1.006, MeOH)

IR $\xrightarrow{\text{KBr}}$ max cm^{-1} ;

3280, 2950, 1770, 1690,
1630, 1530, 1445; 1260,
1190, 1170, 1000, 970,
900, 740, 690

NMR (^1H , CDCl_3) δ ;

1.0 (6H, d, $J = 6\text{Hz}$),
1.3 ~ 1.8 (3H, m),
2.3 ~ 2.6 (4H, m),
3.2 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$),
3.4 ~ 3.8 (4H, m),
3.8 (2H, d, $J = 2\text{Hz}$),
4.8 ~ 5.1 (1H, m),
6.2 (1H, dt, $J = 16\text{Hz}, 6\text{Hz}, 6\text{Hz}$),
6.5 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$),
6.8 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$),
7.0 ~ 7.5 (10H, m)

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル

-1- {4- (3-フェニル-2-プロベニル)
 ビペラジン-1-イルカルボニル} ブチルカルバ
 モイル] オキシラン-2-カルボン酸、フェニル
 エステル 1/2 硫酸塩

上記で得たエステル体 1.5 g を用い実施例 3
 の (ii) と同様な方法で標題化合物 1.2 g を白色
 粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} = -43.8^\circ$

(C=0.985, MeOH)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} ;

3380, 2950, 1770, 1650,
 1530, 1450, 1340, 1260,
 1190, 1170, 960, 890,
 940, 690, 620

NMR (^1H , CDCl_3) δ ;

0.8~1.0 (6H, m),
 1.4~1.7 (3H, m),
 2.6~3.4 (4H, m),
 3.8 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),
 3.9 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),

1.22 (9H, s),
 1.3~1.9 (3H, m),
 2.3~2.6 (4H, m),
 3.17 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),
 3.4~3.7 (4H, m),
 3.60 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),
 3.66 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),
 4.7~5.1 (1H, m),
 5.81 (2H, s),
 6.0~6.8 (3H, m),
 7.1~7.4 (5H, m)

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
 - 1 - {4 - (3 - フェニル - 2 - プロベニル)
 ビペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバ
 モイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 トリメチ
 ルアセトキシメチルエステル、1/2 硫酸塩

上記で得たエステル体 1.327 g を用い、実
 施例 3 の (ii) と同様な方法にて、標題化合物 1.
 062 g を微黄色粉末として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} ;

3.5~4.3 (5H, m),
 4.6~5.0 (1H, m),
 6.2~6.9 (3H, m),
 7.0~7.4 (10H, m)

【実施例 10】

(i) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
 - 1 - {4 - (3 - フェニル - 2 - プロベニル)
 ビペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバ
 モイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、トリメチ
 ルアセトキシメチルエステル

参考例 4 で得たナトリウム塩 4.515 g を用
 い、実施例 5 の (i) と同様な方法で標題化合物
 1.327 g を微黄色固体として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} ;

2950, 1750, 1685, 1635,
 1450, 1275, 1260, 1105,
 990, 740, 690

^1H NMR (CDCl_3) δ ;

0.92 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),
 0.89 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),

2960, 1755, 1650, 1450,
 1280, 1115, 990, 750,
 690

^1H NMR (CDCl_3) δ ;

0.6~1.0 (6H, m),
 1.22 (9H, s),
 1.3~1.8 (3H, m),
 2.5~4.4 (12H, m),
 4.6~5.0 (1H, m),
 6.80 (2H, s),
 6.1~7.5 (10H, m),
 8.4 (1H, bd, s),

【実施例 11】

(i) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
 - 1 - {4 - (3 - フェニル - 2 - プロベニル)
 ビペラジン - 1 - イルカルボニル} ブチルカルバ
 モイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、フタリジ
 ルエステル

参考例 4 で得たナトリウム塩 9.03 g を用
 い、実施例 6 の (i) と同様な方法で標題化合物

3.116gを微黄色固体として得た。

^{KBr}
IR ν_{max} cm^{-1} ;

2950, 1785, 1690, 1640,
1470, 1445, 1360, 1285,
1260, 1210, 1170, 1050,
975, 750, 690

¹H NMR (CDCl₃) δ ;

0.92 (3H, d, J = 6 Hz),
0.98 (3H, d, J = 6 Hz),
1.3 ~ 1.8 (3H, m),
2.4 ~ 2.7 (4H, m),
3.20 (2H, d, J = 6 Hz),
3.3 ~ 3.9 (4H, m),
3.67 (1H, d, J = 2 Hz),
3.76 (1H, d, J = 2 Hz),
4.7 ~ 5.1 (1H, m),
6.0 ~ 6.9 (3H, m),
7.1 ~ 8.0 (10H, m),

(ii) (2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル
- 1 - (4 - (3 - フェニル - 2 - プロペニル)

8.9 (1H, b a, S)

ビペラジン - 1 - イルカルボニル) プチルカルバ
モイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 フタリジ
ルエステル 1/2 硫酸塩

上記で得たエステル体3.116gを用い、実
施例3の(ii)と同様な方法で、標題化合物2.8
68gを微黄色粉末として得た。

$[\alpha]_D^{25} - 17.6^\circ$

(C = 1.07, MeOH)

^{KBr}
IR ν_{max} cm^{-1} ;

2960, 1785, 1650, 1470,
1445, 1285, 1255, 1210,
1165, 1050, 970, 750,
690

¹H NMR (CDCl₃) δ ;

0.7 ~ 1.1 (6H, m),
1.3 ~ 1.8 (3H, m),
2.6 ~ 4.4 (12H, m),
4.6 ~ 5.0 (1H, m),
6.1 ~ 6.8 (2H, m),
7.1 ~ 7.9 (11H, m),